



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23. 11. 2017
EMA/625317/2017

Končno mnenje agencije EMA je potrdilo omejitve uporabe linearnih kontrastnih sredstev z gadolinijem pri slikanju telesa

Agencija EMA je s priporočili zaključila znanstveni pregled odlaganja gadolinija v možganih in drugih tkivih

Evropska agencija za zdravila (EMA) je 20. julija 2017 zaključila pregled kontrastnih sredstev z gadolinijem in [potrdila priporočila](#) za omejitve uporabe nekaterih linearnih kontrastnih sredstev z gadolinijem, ki se uporabljajo pri magnetnoresonančnem slikanju telesa, za druge pa začasni umik dovoljenja za promet z njimi.

Priporočila, ki jih je potrdil Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) pri agenciji EMA, so sledila pregledu, s katerim so ugotovili, da po uporabi kontrastnih sredstev z gadolinijem prihaja do odlaganja gadolinija v možganskih tkivih.

Trenutno ni dokazov, da je odlaganje gadolinija v možganih povzročilo kakršno koli škodo bolnikom, vendar je agencija EMA priporočila omejitve in začasni umik dovoljenja za promet z nekaterimi linearnimi intravenskimi kontrastnimi sredstvi, da bi preprečili kakršna koli tveganja, ki bi lahko bila povezana z odlaganjem gadolinija v možganih.

Od linearnih intravenskih kontrastnih sredstev se še naprej lahko uporabljata gadoksetinska in gadobenska kislina, in sicer za slikanje jeter, ker prehajata v jetra in imata pomembno diagnostično vlogo. Za slikanje sklepov se prav tako še naprej lahko uporablja gadopentetna kislina, ki se daje intraartikularno (v sklepe), saj je odmerek gadolinija, uporabljen za injiciranje v sklep, zelo majhen.

Za vsa druga linearna intravenska kontrastna sredstva (gadodiamid, gadopentetna kislina in gadoversetamid) se dovoljenje za promet v EU začasno umakne.

Kontrastna sredstva z gadolinijem iz drugega razreda, znana kot makrociklična kontrastna sredstva (gadobutrol, gadoterna kislina in gadoteridol), so stabilnejša in sproščajo manj gadolinija kot linearna kontrastna sredstva. Ta zdravila se lahko še naprej uporabljajo pri trenutno veljavnih indikacijah, vendar v najmanjšem odmerku, ki še dovolj izboljša kontrast slik, in le v primerih, kadar slikanje telesa brez kontrasta ni primerno.

Začasni umik dovoljenja za promet oziroma omejitve uporabe linearnih kontrastnih sredstev se lahko odpravijo, če zadevne družbe predložijo dokaze o novih koristih pri določeni skupini bolnikov, ki



odtehtajo tveganje za odlaganje gadolinija v možganih, ali če svoja kontrastna sredstva spremenijo tako, da se gadolinij ne bo več znatno sproščal ali ostajal v tkivih.

Agencija EMA je zdaj zaključila znanstveni pregled odlaganja gadolinija v možganih in drugih tkivih. Končna priporočila je poslala Evropski komisiji, ki je izdala končni pravno zavezujoči sklep, ki velja v vseh državah članicah EU.

Kontrastno sredstvo	Vrsta (formulacija)	Priporočilo
Artirem/Dotarem (<i>gadoterna kislina</i>)	makrociklična (i.v.)	ohranitev
Artirem/Dotarem (<i>gadoterna kislina</i>)	makrociklična (intraartikularna uporaba)	ohranitev
Gadovist (<i>gadobutrol</i>)	makrociklična (i.v.)	ohranitev
Magnevist (<i>gadopentetna kislina</i>)	linearna (intraartikularna uporaba)	ohranitev
Magnevist (<i>gadopentetna kislina</i>)	linearna (i.v.)	začasni umik
Multihance (<i>gadobenska kislina</i>)	linearna (i.v.)	omejitev uporabe na slikanje jeter
Omniscan (<i>gadodiamid</i>)	linearna (i.v.)	začasni umik
Optimark (<i>gadoversetamid</i>)	linearna (i.v.)	začasni umik
Primovist (<i>gadoksetinska kislina</i>)	linearna (i.v.)	ohranitev
Prohance (<i>gadoteridol</i>)	makrociklična (i.v.)	ohranitev

Informacije za bolnike

- Kontrastna sredstva z gadolinijem se dajejo bolnikom med slikanjem telesa in omogočajo jasnejšo sliko notranjosti telesa.
- Znano je, da lahko po slikanju s temi kontrastnimi sredstvi v možganih ostane manjša količina gadolinija, vendar trenutno ni dokazov, da bi takšne majhne količine povzročile kakršno koli škodo.
- Zaradi previdnosti bodo zdravniki prenehali uporabljati nekatera kontrastna sredstva, ki se dajejo v veno, nekatera pa bodo uporabljali le, kadar druga kontrastna sredstva ne bodo primerna (npr. za slikanje jeter).
- Kontrastna sredstva z gadolinijem so zelo pomembna pri diagnostiki številnih smrtno nevarnih in izčrpavajočih bolezni.
- Če boste kot pomoč pri zdravljenju potrebovali slikanje s kontrastnim sredstvom z gadolinijem, bo zdravnik uporabil najmanjši možni odmerek, potreben za jasno sliko.
- Če imate kakršna koli vprašanja o slikanju, se posvetujte z zdravnikom.

Informacije za zdravstvene delavce

- Odlaganje gadolinija v možganih so potrdili z masno spektrometrijo in povečanjem intenzitete signala v možganskem tkivu.
- Podatki o stabilnosti ter študije *in vitro* in neklinične študije dokazujejo, da linearna kontrastna sredstva z gadolinijem bolj sproščajo gadolinij iz molekul ligandov kot makrociklična sredstva.
- Pri nobenem kontrastnem sredstvu z gadolinijem ne pripisujejo nobenih neželenih nevroloških učinkov, kot so kognitivne motnje ali motnje gibanja, kopičenju gadolinija v možganih.
- Dovoljenja za promet z linearnima intravenskima kontrastnima sredstvoma gadodiamidom in gadoversetamidom ter z intravensko formulacijo linearnega kontrastnega sredstva gadopentetne kisline so zdaj v EU začasno umaknjena.
- Dve linearni intravenski kontrastni sredstvi (gadoksetinska in gadobenska kislina) ostajata na voljo, saj prehajata v jetra in se lahko uporabljata za slikanje slabo ožiljenih jetrnih lezij, zlasti pri slikanju z zakasnitvijo, ki jih z drugimi kontrastnimi sredstvi ni mogoče ustrezno proučiti.
- Intraartikularne formulacije linearnega kontrastnega sredstva gadopentetne kisline bodo še naprej na voljo, saj je odmerek gadolinija, potreben pri tovrstnem slikanju, zelo majhen.
- Prav tako bodo še naprej na voljo vsa pregledana makrociklična kontrastna sredstva (gadobutrol, gadoterna kislina in gadoteridol).
- Zdravstveni delavci naj kontrastna sredstva z gadolinijem uporabljajo le, kadar s slikanjem brez kontrasta ni mogoče pridobiti bistvenih diagnostičnih informacij.
- Zdravstveni delavci morajo vedno uporabljati najmanjši odmerek, ki še zagotavlja zadosten kontrast za diagnostiko.
- Informacije o zdravilu za kontrastna sredstva z gadolinijem, ki ostajajo na trgu EU, se ustrezno posodobijo.
- Zdravstveni delavci v EU bodo prejeli dopis z informacijami o pregledu kontrastnih sredstev z gadolinijem, ki ga je opravila agencija EMA.

Več o zdravilih

Kontrastna sredstva z gadolinijem se uporabljajo za izboljšanje kontrasta in kakovosti slike pri magnetnoresonančnem slikanju. Tovrstna slikanja telesa temeljijo na magnetnih poljih, ki jih ustvarijo vodne molekule v telesu. Gadolinij po injiciranju vpliva na vodne molekule. Zaradi tega vpliva začnejo vodne molekule oddajati močnejši signal, kar omogoča jasnejšo sliko.

Ta pregled zajema kontrastna sredstva, ki vsebujejo naslednje zdravilne učinkovine: gadobensko kislino, gadobutrol, gadodiamid, gadopentetno kislino, gadoterno kislino, gadoteridol, gadoversetamid in gadoksetinsko kislino.

Večina kontrastnih sredstev, ki vsebuje gadolinij, je dovoljenje za promet v EU pridobila po nacionalnih postopkih. Zdravilo OptiMARK (gadoversetamid) je edino kontrastno sredstvo z gadolinijem, ki je dovoljenje za promet v EU pridobilo po centraliziranem postopku prek agencije EMA.

Več o postopku

Pregled kontrastnih sredstev z gadolinijem se je začel 17. marca 2016 na zahtevo Evropske komisije v skladu s [členom 31 Direktive 2001/83/ES](#).

Pregled je najprej opravil Odbor za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance (PRAC), ki je odgovoren za presojo varnostnih vprašanj v zvezi z zdravili za uporabo v humani medicini, in marca 2017 podal več priporočil.

Po zahtevi zadevnih družb je odbor PRAC ponovno proučil svoja začetna priporočila. Končna priporočila odbora PRAC so bila poslana Odboru za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP), odgovornemu za vprašanja glede zdravil za uporabo v humani medicini, ki je sprejel končno mnenje agencije.

Končni izid postopka pregleda je pravno zavezujoč sklep, ki ga sprejme Evropska komisija in velja v vseh državah članicah EU. Datum sklepa Komisije: 23. 11. 2017